

● 人間とチンパンジーのゲノムスーパーパワー

人間とチンパンジーの染色体はきわめて良く似ています。ゲノムはどちらも 30 億塩基ですが、塩基配列は約 2% の違いを示します。チンパンジーの子供の成長を見ますと、顔と頭の輪郭ははじめ人間の子供と変わりありませんが、成長とともにだんだん顎が突き出しきてサルらしくなります (図 14)。また、霊長類の進化の過程で、人間は 2 足歩行の能力を獲得しましたが、これは非常に顕著な相違点です。私事に亘って恐縮ですが、私は 2007 年の夏に脳卒中で倒れ九死に一生を得ましたが、現在もリハビリを続けています。思うに、脳卒中の医学研究やリハビリの医療技術開発はずいぶん遅れています。それは、脳卒中の動物モデルが無いからです。人間に 1 番近いチンパンジーを用いても不十分です。チンパンジーは生まれながらの 2 足歩行動物ではありませんので、脳卒中による

手足の運動障害の回復にはヒト自身から学ばないと解決できないことが多いからです。このような点でも比較ゲノム的な考えで研究をすすめると貴重なヒントがたくさん得られると思います。

ところで、以前に、人間は髪の毛の成分(ケラチン関連タンパク)を作る小さな遺伝子を 108 個 (ヒトの煩惱の数) 持っていることを見つけ報告しました (図 15)。人間よりも確実に毛の多いサルの遺伝子数はヒトより多いかという疑問はまだ解決されていません。これもヒトとサルのゲノムを比較することで解明されると期待します。

誰かに似てる?

顔の骨格は成長とともにだんだん猿らしくなる

染色体は極めて似ている

ヒトだけが二足歩行能力を獲得した

30億の塩基配列が2%違う!

図 14 猿とヒト

ヒト毛髪の構造

表皮 真皮 毛幹 毛小皮 毛皮質 毛髓質

外毛根鞘 内毛根鞘

ケラチン線維 ケラチン付随タンパク

煩惱の数と同じ!
四苦八苦
 $4 \times 9 + 8 \times 9 = 108$

単純な構造の 毛髪の形成に 108 個の遺伝子が関与している

93 KAP + 15 KIF genes

猿は人より毛が3本足りないか?

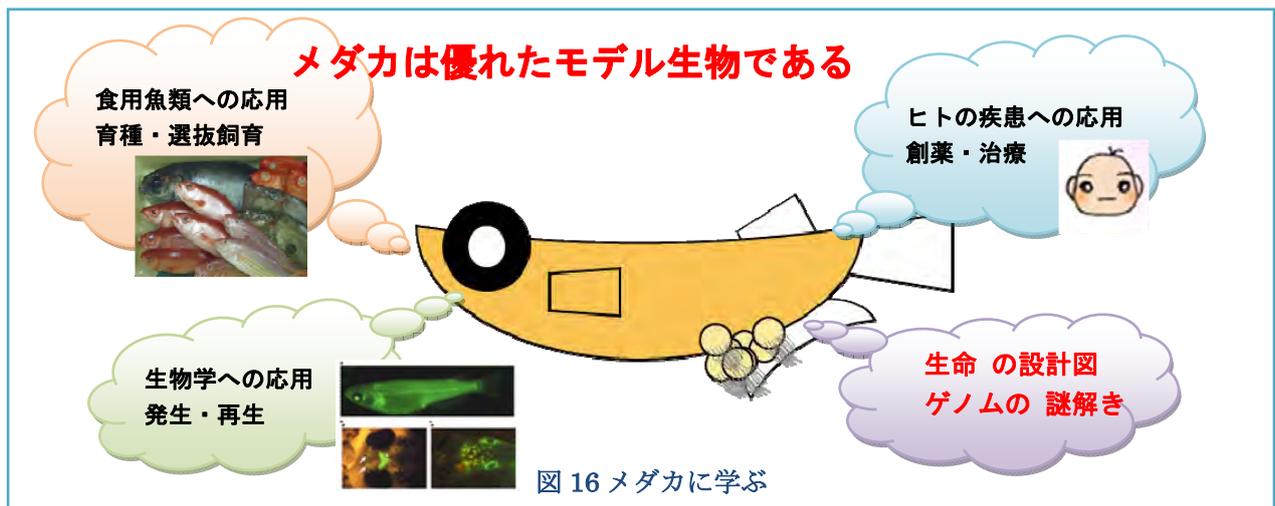
図 15 髪の毛の成分を作る遺伝子

一方、最近、驚くべきゲノムスーパーパワーの発見がありました。抗菌性ペプチド（ディフェンシン）の一つが、全く予想外に犬の毛色の調節（黒から茶色への調節）に関与していることが報告されたのです。人間もディフェンシンを作り出す遺伝子を 50 種類以上持っていますので、既知の感染防御作用だけでなく全く未知の働きをしているディフェンシンを発見できる可能性があります。

ゲノムスーパーパワーを探索すると、既存の概念にとらわれない予想外の発見が期待できます。究極のゲノムスーパーパワーは人間の寿命の決定因子です。それは親から譲り受けた 30 億塩基のゲノムにプログラムされていてどうすることもできないのでしょうか？寿命は予測できるのでしょうか？自由に改変できるのでしょうか？このような疑問についても、ゲノム研究がもっと進めば何らかの答えが得られ、いつか不老長寿の秘薬が作られる日が来るかもしれません。あらゆる生物のゲノムスーパーパワーを探索し、遺伝子 DNA として抽出し、そのベールを科学的にはがしていくことによってその真髄を見極め、いずれはそのパワーを人間生活に役立てたいと夢を膨らませています。

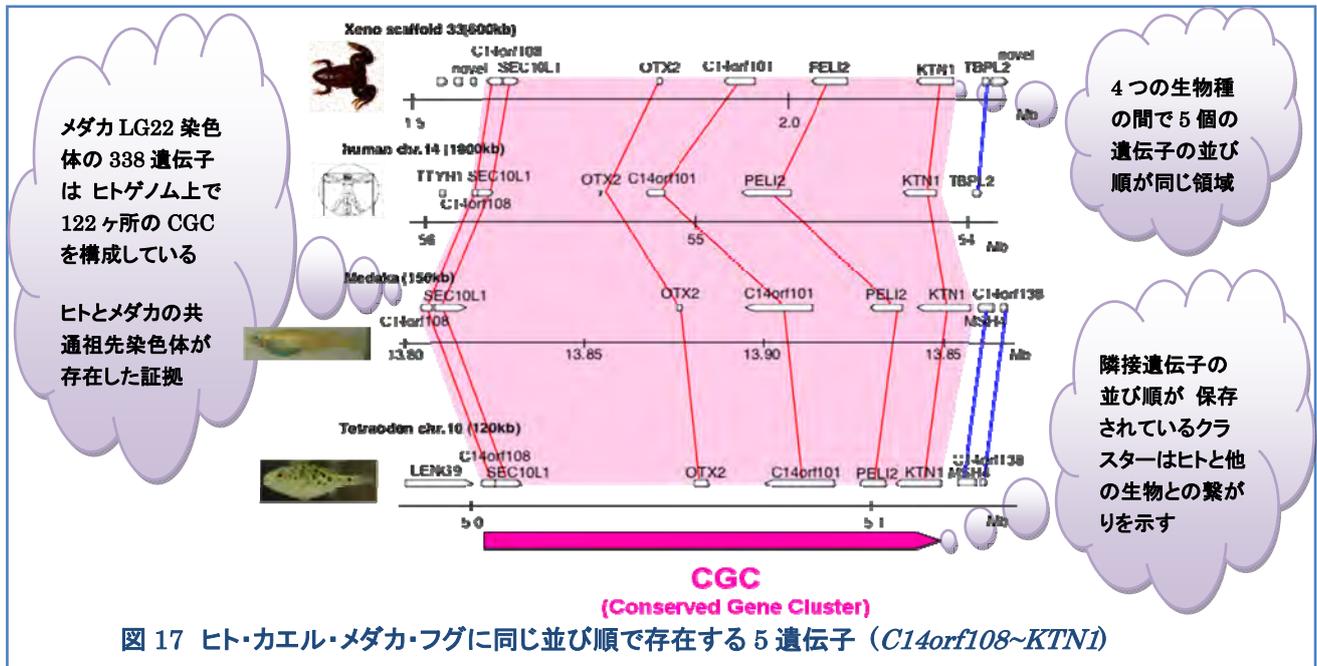
● メダカからヒトゲノムの謎を学ぶ

メダカは、日本人にはなじみ深いお魚ですが、メダカがヨーロッパに紹介されたきっかけはずいぶん昔です。江戸時代にシーボルト（1796-1866）が長崎の出島から江戸に向かう途中、琵琶湖の湖畔で小さな魚（メダカ）を初めて見つけ、その感動をスケッチ付きで書に著わし、母国ドイツで刊行したことが始まりです。近年、遺伝学やゲノム解析まで日本が中心になって研究を進めており、その成果は世界に大きなインパクトを与えています。私の研究チームはこのメダカに着目して、ヒトゲノムの謎解きに役立てようとしています。すなわち、ヒトやその他の動物ゲノムと比較することによって、遺伝子やタンパク質が長い進化の時間スケールでどのように多様性を獲得してきたかを解明しようと努めています。メダカは水槽で簡単に飼育することができ、飼育中もネズミのような不快な臭いはありません。卵は毎日産ませることが出来ます。最近では、その卵を使って発生における遺伝子やタンパクの働きに関する研究を行えるようになりました（図 16）。



一般に、生物のゲノムを解析する時、大雑把に解読して全貌を把握しようとする研究と、1本の染色体を徹底的に解明しようとする研究がありますが、得られる情報には大きな違いがあります。染色体1本を丁寧に解析すれば、端から端まで何個の遺伝子が、どのような順序と方向で並んでいるかを知ることができます。我々は、ヒトゲノム解読で培ったノウハウを駆使して、メダカの染色体(LG22)1本丸ごと 2,000 万塩基の配列を決定、徹底的に解読して、その結果を 2007 年に発表しました。

メダカ染色体 LG22 上には 633 個の遺伝子が存在しましたが、そのうち 588 個は人間と共通の働きを持った遺伝子と推定されました。また、それら共通遺伝子はヒトゲノムでは 1 本では無くいくつかの染色体に分散していました。このことは、メダカからヒトへの進化の過程で遺伝子の並びが頻繁に入れ換えられ再編成を繰り返したことを示しています。一方、ヒトとメダカの間で、複数の遺伝子の並びが同じに保たれている領域がいくつも見つかりました。それはメダカ以外の複数の脊椎動物にも同様に見いだされました (図 17)。



すなわち、これらの遺伝子の並びは進化的に維持・保存されてきたことを示しており、ヒト染色体が共通の祖先染色体から進化してきたことの証として、現在のヒトゲノムに残されているものです。この過程をコンピューターシミュレーションで再現してみますと、メダカとヒトの共通祖先の染色体から現在のヒト染色体になるためには、約 20,000 回の染色体断片の入れ替え (シャッフリング) が必要だったという結果になりました。メダカのゲノムは 8 億塩基対からできており、ヒトゲノムの 1/4 ほどですが、最近、その大雑把な解読が我々も含めた日本チームの協同で終了しました。その結果、メダカゲノムには 21,000 個の遺伝子があることが判りました。驚いたことに、60%の遺伝子がヒト遺伝子にきわめて似た共通の働きをしていることが推定できました。そもそも、人間も母親の胎内にいる発生初期の頃はほとんどメダカ状態で存在し、成長発達するにつれてだんだんヒトらしくなりこの世に誕生します (図 18)。このことは

ヒト遺伝子の働きを学ぶのにメダカは、ネズミなどの伝統的な動物モデルに比べて、勝るとも劣らない格好のモデルとなるという重要な根拠となっています。一方、メダカを使ってヒトの病気のモデルを作る、あるいは人間でよくわからない遺伝子の働きを学ぶこともできます。どちらも背骨のある脊椎動物ですが、哺乳動物と魚類であり、心臓はヒトが2心房なのに対してメダカは1心房というような相違が

いくつもありますが、共通項も数多くあります。現在、メダカの遺伝子 DNA に化学物質で変異を導入して人為的に変異体を作ったり、発生途上で特定の遺伝子の働きを抑えたりすることなども技術的に可能です。緋メダカは黒い野生のメダカから生まれた自然発生の変異体ですが、遺伝子 *Slc45A2* の変異からくるタンパク質の異常が原因であるということが最近判りました。この情報にヒントを得て、人間の白皮症では、同じ働きをする遺伝子 *SLC45A2* に変異があることが判りました (図 19)。



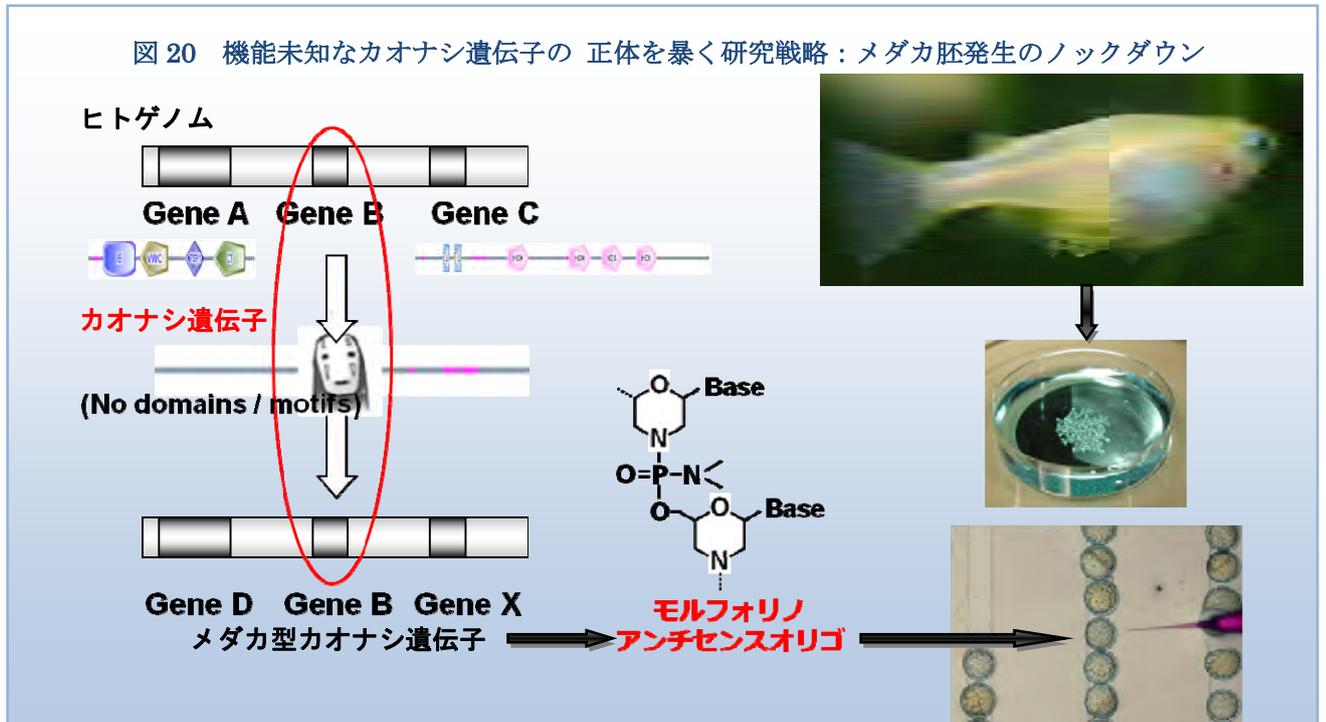
また、外肺葉形成不全症の患者では、ひどい疎毛が主症状ですが、その原因は遺伝子 *EDAR* の変異であることが明らかになりました。興味深いことに、鱗の無いメダカの原因も同じ遺伝子 *Edar* の変異でした。すなわち、ヒトの体毛と魚類の鱗が共通の起源を持つことが示唆されました。さらに、ヒトの無眼症は、

ホメオボックス遺伝子の 1 つ *RAX* が発現しないため、眼の形態形成が抑制されて生じることが解明されました。同じ遺伝子の働きをメダカの発生の段階で抑えると、同様に目の無いメダカが生まれることを再現できました。このように、メダカの変異体からヒトの病気を学ぶ、あるいはヒトの病気のモデルをメダカで作ることにより、ヒトではできない発症メカニズムの解析や治療薬のスクリーニングに活用することが可能になっています。

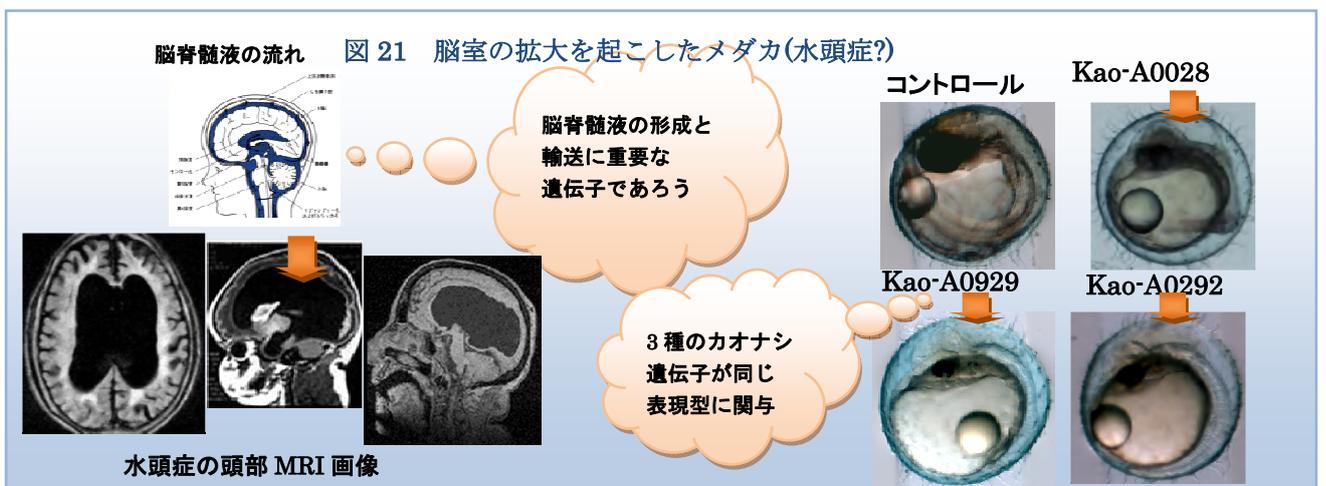
● カオナシ遺伝子の解明

ヒトゲノムにある 23,000 余の遺伝子の働きはほとんど解明されたと考えている方も多いようですが、実はそうでは無く、働きが判っているものはまだ非常に少ないのが現状です。遺伝子から作られるはずのタンパク質の構造や働き (モチーフ, ドメイン) は、塩基配列を適当なコンピュータプログラムで解析すればある程度は推定できます。しかし、どうしてもすぐには判らないという遺伝子が 20% 位存在します。そこで、遺伝子であることには間違いはないが、どのようなタンパク質を作るか全く判らない、顔の見えない遺伝子を厳正な基準を設けて 1,000 個選抜し「カオナシ遺伝子」と命名しました。今、1 個 1 個その正体を突き止める研究を進めています。具体的には、メダカを用いて、発生初期の臓器形成に関与しているや否かを第 1 段階の指標にして検証する戦略を進めています。

メダカは透明なので発生における血管形成や心臓の動き、その他の臓器も目視できます。成長も世代交代も早いなどの利点があります。何よりも遺伝学的研究に必須な純系種も揃っています。そこで、メダカの受精卵を顕微鏡下に、カオナシ遺伝子の働きを個別にロックダウンする操作（アンチセンスオリゴで抑える）を施した後、発生を続けさせ、臓器形成にどのような異常が出現するかを注意深く観察することを行っています（図 20）。



すでにいくつかの興味深い結果を得ています。例えば、あるカオナシ遺伝子をロックダウンすると脳室の拡大が認められました。脳室の拡大の様子は人の水頭症に相当すると考えられました。おそらく、このカオナシ遺伝子は脳脊髄液の形成や輸送に関与した重要な働きをしているであろうと推定し、その解明を急いでいます（図 21）。カオナシ遺伝子は 1,000 個もあり、それらを解明するだけでもヒトに関する多くの全く新しい生物学的な発見を導くだろうと期待しています。



この研究戦略にメダカを用いることを決めてやってきましたが、すでにゲノム遺伝子レベルで広く貢献できる優れたモデル生物であることを確信しています。何よりも、ヒトの設計図・ゲノムの謎解きにとっても不可欠の生物だと考えています。